



Регуляция микроэкологического состояния нижних отделов женского репродуктивного тракта витаминами

Строкова О.А.¹, Кремлёва Е.А.^{1,2}, Константинова О.Д.¹, Сгибнев А.В.^{1,2}✉

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», 460000, Оренбург, Россия;

²Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук, 460000, Оренбург, Россия

Цель исследования — изучение изменений микроэкологии влагалища под влиянием препаратов аскорбиновой кислоты, α -токоферола и ретинола ацетата.

Материалы и методы. Определяли количество вагинальных лактобацилл, условно-патогенных микроорганизмов, концентрацию IL1 β , raIL1, INF γ , TGF β 1, лактоферрина и sIgA в вагинальной жидкости женщин с дефицитом аскорбиновой кислоты ($n = 35$), ретинола ацетата ($n = 35$) и α -токоферола ($n = 35$) до и после интравагинального применения указанных витаминов. Полученные данные сравнивали с показателями здоровых женщин без дефицита витаминов ($n = 15$).

Результаты. Выявлена связь дефицита α -токоферола, ретинола ацетата и аскорбиновой кислоты с дефицитом лактофлоры, высокой частотой бактериального вагиноза и кандидоза, изменениями параметров мукозального иммунитета провоспалительной направленности. Доказано нормализующее влияние всех исследуемых витаминов на состояние лактофлоры влагалища, выраженность которого уменьшалась в ряду α -токоферол \rightarrow ретинола ацетат \rightarrow аскорбиновая кислота. Витамин А вызывал повышение, а витамины С и Е — снижение численности условно-патогенных микроорганизмов, при этом эффект витамина С был выраженным, но кратковременным, а витамина Е — менее выраженным, но длительным. Применение витаминов разнонаправленно влияло на состояние мукозального иммунитета: аскорбиновая кислота способствовала усилению изменений провоспалительной направленности, α -токоферол и ретинола ацетат — напротив, вызывали изменения противовоспалительной направленности.

Заключение. Данные о влиянии на микроэкологическое состояние вагинального биотопа препаратов аскорбиновой кислоты, α -токоферола, ретинола ацетата позволяют рассматривать эти витамины в качестве регуляторных факторов как для клеток хозяина, так и для микросимбионтов.

Ключевые слова: антиоксиданты; аскорбиновая кислота; α -токоферол; влагалище; витамины; лактобациллы; ретинола ацетат; цитокины.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Строкова О.А., Кремлёва Е.А., Константинова О.Д., Сгибнев А.В. Регуляция микроэкологического состояния нижних отделов женского репродуктивного тракта витаминами. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(3): 251–257.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-3-7>

Поступила 27.07.2019
Принята в печать 03.03.2020

Regulation of the microecological state of the lower parts of the female reproductive tract with vitamins

Olga A. Strokhova¹, Elena A. Kremleva^{1,2}, Olga D. Konstantinova¹, Andrey V. Sgibnev^{1,2}✉

¹Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Russia;

²Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 460000, Orenburg, Russia

Aim. To study the changes in the microecology of the vagina under the influence of ascorbic acid, α -tocopherol, and retinol acetate.

Materials and methods. The number of vaginal lactobacilli and opportunistic bacteria, the concentrations of IL1 β , raIL1, INF γ , TGF β 1, lactoferrin and sIgA in vaginal fluids of women with deficiency of ascorbic acid ($n = 35$) or retinol acetate ($n = 35$) or α -tocopherol ($n = 35$) were assessed before and after intravaginal application of these vitamins. The obtained data were compared with those of healthy women without vitamin deficiency ($n = 15$).

Results. An association between deficiency of α -tocopherol, retinol acetate and ascorbic acid with a deficiency of lactoflora, a high frequency of bacterial vaginosis and candidiasis, and proinflammatory changes of the parameters of mucosal immunity has been found. A normalizing effect of all vitamins on the lactoflora of the vagina was identified. The severity of this effect decreased in the following order: α -tocopherol \rightarrow retinol acetate \rightarrow ascorbic acid. Retinol acetate caused the increase, while ascorbate and tocopherol caused the reduction in the number of opportunistic microorganisms. The effect of ascorbate was pronounced, but short-term, while the effect of tocopherol was less pronounced, but long-lasting. The use of vitamins affected the condition of mucosal immunity in different directions: ascorbic acid caused an increase in pro-inflammatory changes; on the contrary, α -tocopherol and retinol acetate caused anti-inflammatory changes.

Conclusion. Our data on the effects of α -tocopherol, retinol acetate, and ascorbic acid on the microecological state of the vaginal biotope suggest that these vitamins may be considered as regulatory factors for both host cells and microsymbionts.

Keywords: antioxidants; ascorbic acid; cytokines; lactobacilli; retinol acetate; α -tocopherol; vagina; vitamins.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Strokova O.A., Kremleva E.A., Konstantinova O.D., Sgibnev A.V. Regulation of the microecological state of the lower parts of the female reproductive tract with vitamins. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(3): 251–257. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-3-7>

Received 27 July 2019

Accepted 3 March 2020

Введение

Вагинальный биоценоз является эволюционно сложившейся симбиотической системой [1], основанной на взаимодействии двух основных компонентов: клеток макроорганизма и микрофлоры, и находится под постоянным воздействием различных регуляторных факторов. По-видимому, залогом целостности этого биоценоза является возможность согласованного ответа на один и тот же регуляторный фактор клеток и хозяина, и микросимбионтов. Примером служит реакция вагинального биоценоза на изменение уровня провоспалительных цитокинов, высокие уровни которых одновременно с запуском воспалительной реакции тормозят рост популяции лактобацилл, обеспечивая их выживаемость [2]. Половые стероидные гормоны также способны регулировать оба компонента вагинального биоценоза [3]. Под их влиянием изменяются функциональное состояние клеток хозяина (иммунных и эпителиальных) и биологические свойства (рост и персистентные характеристики) микросимбионтов.

Витамины — важный регуляторный фактор роста, дифференцировки и функционирования клеток макроорганизма [4], вероятно, тоже должны оказывать влияние на все компоненты вагинального биоценоза, тем более что существуют данные, полученные в условиях *in vitro*, о влиянии некоторых витаминов на рост микроорганизмов [5]. С другой стороны, особенностью вагинального биоценоза является преобладание в нем лактобацилл, продуцирующих пероксид водорода [1, 6], избыток которого угрожает как выживаемости самих лактобацилл, так и целостности клеток ма-

кроорганизма. Это делает актуальным вопрос о влиянии на состояние вагинального биоценоза витаминов антиоксидантного комплекса, способных предотвращать повреждающее действие активных форм кислорода.

Цель данного исследования — изучение изменений микрoэкологического состояния влагалища под влиянием препаратов аскорбиновой кислоты (АК), α -токоферола и ретинола ацетата (РА).

Для достижения этой цели мы изучили особенности микрoэкологического состояния влагалища при дефиците этих витаминов и динамику состояния микробиоценоза и мукозального иммунитета нижних отделов женского репродуктивного тракта при интравагинальном возмещении дефицита этих витаминов.

Материалы и методы

Открытое нерандомизированное наблюдательное исследование было одобрено Экспертной комиссией ФГБОУ ВО «ОрГМУ» и выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.

В исследовании участвовали 120 женщин фертильного возраста, из которых были сформированы три группы с дефицитом витаминов А ($n = 35$), С ($n = 35$) и Е ($n = 35$) и контрольная группа с нормальным содержанием витаминов ($n = 15$). Концентрации РА и α -токоферола определяли в сыворотке крови спектрофлюориметрически [7, 8] с использованием «Флюорат-02-АБЛФ», концентрацию АК определяли в моче методом титрования 2,6-дихлорфенолиндофенолятом натрия [9].

Критериями невключения служили:

- наличие соматической патологии, в том числе суб- или декомпенсированной;
- наличие инфекций, передаваемых половым путем;
- беременность и лактация;
- нарушение менструального цикла;
- приверженность к интравагинальным гигиеническим практикам;
- курение;
- применение гормональных, противомикробных или витаминно-минеральных препаратов в течение 6 мес, предшествующих включению в исследование.

Все пациентки исследуемых групп начиная с 7–8-го дня менструального цикла согласно выявленному дефициту витаминов в течение 7 дней 1 раз в сутки интравагинально получали препараты:

- «Вагинорм С» («Artisan Pharma») — вагинальные таблетки, содержащие аскорбиновую кислоту 250 мг, по 1 таблетке;
- «Альфа-токоферол ацетат в масле 50%, капсулы по 100 мг» (ООО «Люми»), по 1 капсуле;
- «Ретинола ацетат в масле, капсулы 33000 МЕ» (ООО «Люми»), по 1 капсуле.

Пациентки контрольной группы препаратов витаминов не получали.

Клиническое, микроскопическое, бактериологическое и иммуноферментное исследование проводили до начала терапии, на 1-е и 8-е сутки после терапии.

Выраженность клинических проявлений оценивали при осмотре половых путей в зеркалах. Кислотность среды отделяемого влагалища изучали с помощью тест-полосок с ограниченным диапазоном значений pH.

Состояние микрофлоры влагалища оценивали с использованием микроскопических критериев Нау-Исон. Значение лейкоцитарно-эпителиального индекса определяли как соотношение числа лейкоцитов к числу клеток эпителия, учтенных в 10–15 полях зрения.

Общее количество условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и лактобацилл определяли после высева вагинальной жидкости на среды СКС и MRS соответственно и культивирования (атмосфера с 5% содержанием CO₂, 37°C, 48 ч). Таксономическую принадлежность бактерий определяли на основе их морфологии, культуральных и биохимических характеристик [10].

Для получения вагинального лаваж омывали стенки влагалища 2 мл стерильного 0,15 М раствора NaCl. В лаваж добавляли фенолметилсульфонилфлюорид (конечная концентрация 5 мкМ/мл) для ингибирования протеаз, затем пробы центрифугировали (3000g, 15 мин), собирали надосадочную

жидкость и хранили ее при –20°C не более 1 мес. Содержание лактоферрина и секреторного иммуноглобулина А (sIgA), цитокинов IL1β, gaIL1, INFγ и TGFβ1 определяли с помощью иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя с использованием наборов ООО «Цитокин», «Cloud-Clone Corp.» и «BD Biosciences».

Данные исследования представлены в виде средних значений показателей и стандартных отклонений. Достоверность различий в показателях между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, уровень значимости *p* принимали равным 0,05.

Результаты

Содержание витаминов А и Е в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп характеризовалось более чем двукратным снижением их концентрации по сравнению с нормой и составило соответственно для РА 0,1 ± 0,03 мг/мл (норма >0,3 мг/мл), α-токоферола — 4,0 ± 1,15 мкг/мл (норма >7 мкг/мл). Экскреция АК с мочой у пациенток с дефицитом витамина С также была значительно снижена: 0,19 ± 0,03 мг/ч при норме >0,7 мг/ч.

Сниженное содержание в организме женщин витаминов А, Е и С сопровождалось высокой частотой (71,4–80,0%) встречаемости дефицита вагинальных лактобацилл. Особенностью гиповитаминоза РА и АК являлась высокая частота бактериального вагиноза — у каждой 5-й пациентки. Напротив, при дефиците α-токоферола случаев бактериального вагиноза не зафиксировано, зато в 25,7% случаев были выделены грибы рода *Candida* в обсемененности выше 3 lg КОЕ/мл.

Выраженность дисбиотических изменений в вагинальном биоценозе прямо зависела от тяжести гиповитаминоза. Например, у пациенток с выраженным дефицитом витамина Е вагинальный дисбиоз был зафиксирован в 80% случаев, у лиц с умеренным гиповитаминозом — в 28,6%, тогда как в контрольной группе — только в 13,3%.

На следующем этапе нашего исследования мы оценивали особенности мукозального иммунитета влагалища у женщин, страдающих дефицитом витаминов. Учитывая, что видовой спектр микроорганизмов может оказывать влияние на напряженность мукозального иммунитета [11], мы посчитали необходимым оценивать состояние параметров мукозального иммунитета отдельно в подгруппах с дисбиозом и нормоценозом.

Общей закономерностью изменения мукозального иммунитета для всех видов гиповитаминоза в подгруппах с нормоценозом являлись изменения провоспалительной направленности. Дефицит всех витаминов сопровождался уменьшением концентрации gaIL1 и соотношения gaIL1/IL1β (табл. 1), в дополнение к этому дефицит АК сопровождается

Таблица 1. Параметры мукозального иммунитета влагалища в исследуемых группах ($M \pm m$)**Table 1.** Parameters of mucosal immunity of the vagina in the studied groups ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Контроль ($n = 15$) Control ($n = 15$)	Дефицит РА ($n = 35$) Retinol acetate deficiency ($n = 35$)		Дефицит АК ($n = 35$) Ascorbic acid deficiency ($n = 35$)		Дефицит α -токоферола ($n = 35$) α -Tocopherol deficiency ($n = 35$)	
		нормоценоз normal flora	дисбиоз dysbiosis	нормоценоз normal flora	дисбиоз dysbiosis	нормоценоз normal flora	дисбиоз dysbiosis
IL1 β , пг/мл IL1 β , pg/ml	233,4 \pm 65,4	226,6 \pm 44,3	615,0 \pm 185,0**	284,0 \pm 1,2	435,0 \pm 44,4**	271,0 \pm 3,1	668,0 \pm 193,0**
raIL1, пг/мл raIL1, pg/ml	2563,2 \pm 199,6	1371,6 \pm 689,5*	1537,0 \pm 604,3*	1949,0 \pm 111,6*	3162,6 \pm 853,7*	1246,6 \pm 86,9*	1469,6 \pm 635,3*
raIL1/IL1 β	11,0 \pm 0,7	6,0 \pm 0,4*	2,4 \pm 0,2**	6,9 \pm 0,4*	7,9 \pm 0,5*	4,6 \pm 0,3*	2,2 \pm 0,2**
TGF β 1, нг/мл TGF β 1, ng/ml	8,68 \pm 0,6	8,2 \pm 1,7	10,7 \pm 3,0	5,0 \pm 0,4*	5,0 \pm 0,3*	9,51 \pm 1,9	11,27 \pm 1,8
IL1 β /TGF β 1	26,9 \pm 1,9	27,6 \pm 3,7	57,4 \pm 6,3**	56,8 \pm 4,1*	87 \pm 7,2**	28,5 \pm 2,9	59,9 \pm 4,3**
INF γ , пг/мл INF γ , pg/ml	19,2 \pm 0,6	36,6 \pm 4,2*	51,0 \pm 5,6**	22,0 \pm 0,8	41,6 \pm 2,4**	38,9 \pm 4,3*	54,2 \pm 5,8**
Лактоферрин, нг/мл Lactoferrin, ng/ml	1087,4 \pm 132,2	236,6 \pm 137,1*	2381,5 \pm 212,0**	977,0 \pm 110,0	1878,3 \pm 585,9**	321,2 \pm 95,2*	1781,5 \pm 131,2**
slgA, мкг/мл slgA, μ g/ml	4,5 \pm 0,4	4,6 \pm 2,7	6,5 \pm 0,2*	3,5 \pm 0,4*	5,3 \pm 1,9**	3,8 \pm 0,5	7,1 \pm 0,3**

Примечание. $p \leq 0,05$ по сравнению *с контролем, *с нормоценозом.

Note. $p \leq 0,05$ compared to *control, *normal flora.

снижением уровня TGF β 1, т.е. увеличением коэффициента IL1 β /TGF β 1, что в обоих случаях может свидетельствовать о сохранении провоспалительного потенциала IL1 β . Одновременно с этим отмечено повышение уровня INF γ , наблюдаемое при недостатке жирорастворимых витаминов А и Е.

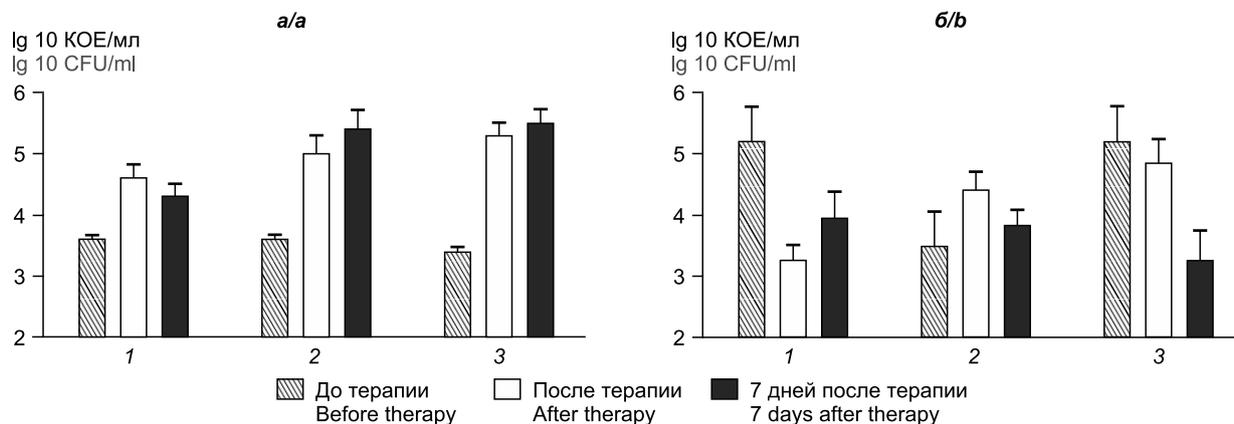
Закономерности изменения мукозального иммунитета для всех видов гиповитаминоза в подгруппах с дисбиозом в большинстве случаев имели тот же характер, но были более выражены (табл. 1).

Таким образом, мы выявили связь дефицита α -токоферола, РА и АК с нарушениями микробиологического состояния вагинального биотопа. Для подтверждения этой связи нами был исследован эффект интравагинального применения витаминных препаратов, согласно выявленному дефициту, на

состояние микробиоценоза и мукозального иммунитета нижних отделов женского репродуктивного тракта. На момент завершения терапии (8-е сутки исследования) подтверждено нормализующее влияние всех исследуемых витаминов на состояние лактофлоры влагалища (**рисунок**).

Так, мы наблюдали достоверное увеличение количества лактобацилл в результате терапии α -токоферолом у 80% пациенток, РА — у 74,3% и АК — у 51,4%. Численность лактобацилл под влиянием α -токоферола возросла в 80 раз, РА — в 25 и АК — в 10.

На 8-е сутки после завершения терапии в группах пациенток, получавших препараты витаминов А и Е, прирост численности лактобацилл продолжался, тогда как в случае с АК мы наблюдали снижение численности лактобацилл (**рисунок, а**).



Влияние применения АК (1), РА (2) и α -токоферола (3) на численность лактобацилл (а) и УПМ (б).

The effect of the use of ascorbic acid (1), retinol acetate (2) and α -tocopherol (3) on the number of lactobacilli (a) and opportunistic microorganisms (b).

Таким образом, выраженность влияния интравагинального применения витаминных препаратов на лактофлору уменьшалась в ряду α -токоферол \rightarrow РА \rightarrow АК.

В отношении влияния витаминов на численность УПМ единой тенденции не наблюдалось. Так, интравагинальное применение АК к моменту завершения терапии в 80% случаев уменьшало численность УПМ в среднем в 31 раз, однако через 1 нед после завершения терапии численность УПМ вновь возрастала до исходного уровня (рисунок, б).

После применения витамина Е происходило менее выраженное снижение показателя микробной обсемененности УПМ, однако оно продолжалось и через неделю после завершения терапии.

Использование РА приводило к противоположному эффекту: численность УПМ по сравнению с исходной к концу терапии возрастала в 10 раз, через 1 нед после завершения терапии — в 25 раз (рисунок, б).

На фоне увеличения численности УПМ при применении РА мы наблюдали возрастание в 3 раза лейкоцитарно-эпителиального индекса, тогда как на фоне применения АК и токоферола ацетата он значимо не менялся.

Интравагинальное применение витаминных препаратов оказывало разнонаправленное влияние на состояние мукозального иммунитета (табл. 2). Так, применение АК способствовало усилению

изменений провоспалительной направленности (уменьшение отношения $\text{raIL1/IL1}\beta$, увеличение коэффициента $\text{IL1}\beta/\text{TGF}\beta 1$ и концентрации $\text{INF}\gamma$) на фоне снижения уровня лактоферрина и sIgA (табл. 2). Применение α -токоферола и РА, напротив, вызывало изменения параметров мукозального иммунитета противовоспалительной направленности: увеличение отношения $\text{raIL1/IL1}\beta$ и концентрации $\text{TGF}\beta 1$, уменьшение коэффициента $\text{IL1}\beta/\text{TGF}\beta 1$ и концентрации $\text{INF}\gamma$ и $\text{IL1}\beta$ (табл. 2). Несмотря на общие тенденции, применение α -токоферола позволило добиться значений показателей параметров мукозального иммунитета, значительно более близких к показателям группы контроля, чем применение РА (табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на то что α -токоферол, РА и АК по физико-химическим характеристикам относятся к группе антиоксидантов [12] и при их дефиците наблюдаются схожие изменения, их влияние на вагинальный биоценоз имеет свои индивидуальные, зачастую разнонаправленные особенности. Так, наиболее выраженным эффектом в период применения обладала АК: она стимулировала прирост численности лактобацилл, выраженно угнетала УПМ, но при этом вызывала изменения параметров мукозального иммунитета провоспалительной направленности. Стимуляция лактобацилл и

Таблица 2. Показатели мукозального иммунитета нижних отделов репродуктивного тракта женщин до и после применения препаратов РА, АК и α -токоферола ($M \pm m$)

Table 2. Parameters of mucosal immunity of the vagina of women before and after treatment with retinol acetate, ascorbic acid, and α -tocopherol ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Контроль ($n = 15$) Control ($n = 15$)	РА ($n = 35$) Retinol acetate ($n = 35$)		АК ($n = 35$) Ascorbic acid ($n = 35$)		α -Токоферол ($n = 35$) α -Tocopherol ($n = 35$)	
		до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
IL1 β , пг/мл IL1 β , pg/ml	233,4 \pm 65,4	337,5 \pm 127,8	168,1 \pm 32,9**	374,6 \pm 49,5	401,0 \pm 91,1*	468,5 \pm 81,1	278,1 \pm 41,5*
raIL1, пг/мл raIL1, pg/ml	2563,2 \pm 199,6	1418,8 \pm 650,9	832,0 \pm 207,0**	2677,2 \pm 443,5	754,8 \pm 338,3**	1432,2 \pm 437,8	1198,9 \pm 321,3*
raIL1/IL1 β	11,0 \pm 0,7	3,7 \pm 0,19	5,4 \pm 0,2**	8,4 \pm 0,4	2,1 \pm 0,3**	3,1 \pm 0,4	4,3 \pm 0,4*
TGF β 1, нг/мл TGF β 1, ng/ml	8,68 \pm 0,6	8,7 \pm 2,13	15,0 \pm 9,1**	5,0 \pm 0,4	6,4 \pm 1,1*	6,7 \pm 1,8	9,8 \pm 2,4*
IL1 β /TGF β 1	26,9 \pm 1,9	82,9 \pm 6,2	26,6 \pm 1,9*	75,5 \pm 5,3	82,6 \pm 6,8*	82,9 \pm 7,4	26,6 \pm 2,4*
INF γ , пг/мл INF γ , pg/ml	19,2 \pm 0,6	40,7 \pm 5,3	27,5 \pm 5,5**	33,8 \pm 4,7	60,0 \pm 5,2**	48,9 \pm 6,1	21,3 \pm 4,8*
Лактоферрин, нг/мл Lactoferrin, ng/ml	1087,4 \pm 132,2	849,4 \pm 443,0	932,5 \pm 272,0	1517,8 \pm 538,0	755,6 \pm 259,0*	786,1 \pm 147,3	998,8 \pm 206,6
sIgA, мкг/мл sIgA, μ g/ml	4,5 \pm 0,4	5,1 \pm 2,3	6,5 \pm 3,1*	4,6 \pm 1,9	3,8 \pm 1,2**	6,3 \pm 1,9	4,2 \pm 1,7*

Примечание. $p \leq 0,05$ по сравнению *с контролем, **с показателями до терапии.
 Note. $p \leq 0,05$ compared to *control, **indicators before therapy.

угнетение УПМ АК связаны не только с эффектом снижения рН вагинального содержимого, который уже используется в клинической практике [13]. Ранее было показано, что АК способна усиливать продукцию пероксида водорода лактобациллами [14], что является дополнительным фактором угнетения УПМ. Одновременно с этим за счет своих антиоксидантных свойств АК способна защитить лактобациллы от увеличившегося количества продуцируемых ими активных форм кислорода. Непродолжительность положительного эффекта АК в отношении микробиоценоза, по-видимому, связана с ее способностью усиливать провоспалительные компоненты мукозального иммунитета [15]. Высокий уровень провоспалительных цитокинов оказывает стимулирующее действие на рост УПМ и подавляющее — на вагинальные лактобациллы [2].

α -Токоферол оказывал менее выраженное, но зато более продолжительное влияние на вагинальный биоценоз: умеренно стимулировал прирост численности лактобацилл и снижал численность УПМ, при этом вызывая изменения параметров мукозального иммунитета противовоспалительной направленности. Менее выраженное, чем у АК, влияние на микрофлору связано с отсутствием возможности изменять рН и обусловлено, вероятно, только его антиоксидантной активностью. Длительный эффект α -токоферола, по-видимому, обусловлен его противовоспалительным эффектом. Такие условия способствуют увеличению численности лактобацилл и снижению — УПМ.

РА оказывал неоднозначное влияние на вагинальный биоценоз: в период применения стимулировал прирост численности и лактобацилл, и УПМ, при этом вызывая изменения параметров мукозального иммунитета противовоспалительной направленности. Мы полагаем, что прирост численности лактобацилл и УПМ связан с прямым влиянием РА на созревание вагинального эпителия [16], что увеличивало доступность питательных веществ для всех типов микросимбионтов. Наблюдаемое через 1 нед после терапии снижение численности УПМ связано, на наш взгляд, с антагонистической активностью восстановившейся популяции лактобацилл.

Таким образом, полученные в этом исследовании данные о влиянии на микробиологическое состояние влагалища АК, РА и α -токоферола позволяют рассматривать эти витамины в качестве регуляторных факторов как для клеток хозяина, так и для микросимбионтов.

Выводы

Выявлена связь дефицита α -токоферола, РА и АК с дефицитом лактофлоры, высокой частотой бактериального вагиноза и кандидоза, а также изменениями параметров мукозального иммунитета провоспалительной направленности.

Применение препаратов витаминов А, Е и С интравагинально у женщин с их дефицитом оказывало нормализующее влияние на состояние лактофлоры влагалища, выраженность которого уменьшалась в ряду α -токоферол \rightarrow РА \rightarrow АК.

Влияние на УПМ имело особенности: витамин А вызывал повышение, а витамины С и Е — снижение численности УПМ, при этом эффект витамина С был выраженным, но кратковременным, а витамина Е — менее выраженным, но длительным. Применение витаминов разнонаправленно влияло на состояние мукозального иммунитета: АК способствовала усилению изменений провоспалительной направленности, α -токоферол и РА — напротив, вызывали изменения противовоспалительной направленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vanechoutte M. The human vaginal microbial community. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9-10): 811-25. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.08.001>
2. Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 162(1): 75-8. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10517-016-3549-1>
3. Wessels J.M., Felker A.M., Dupont H.A., Kaushic C. The relationship between sex hormones, the vaginal microbiome and immunity in HIV-1 susceptibility in women. *Dis. Model. Mech.* 2018; 11(9). DOI: <http://doi.org/10.1242/dmm.035147>
4. Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(9): 685-98. DOI: <http://doi.org/10.1038/nri2378>
5. Yao C., Chou J., Wang T., Zhao H., Zhang B. Pantothenic acid, vitamin C, and biotin play important roles in the growth of *Lactobacillus helveticus*. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1194. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01194>
6. Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Vaginal protection by H₂O₂-producing lactobacilli. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015; 8(10): e22913. DOI: <http://doi.org/10.5812/jjm.22913>
7. Craft N.E. Innovative approaches to vitamin A assessment. *J. Nutr.* 2001; 131(5): 1626S-30S. DOI: <http://doi.org/10.1093/jn/131.5.1626S>
8. Demirkaya-Miloglu F., Kadioglu Y., Senol O., Yaman M.E. Spectrofluorimetric determination of α -tocopherol in capsules and human plasma. *Indian J. Pharm. Sci.* 2013; 75(5): 563-8.
9. Santos D.A., Lima K.P., Março P.H., Valderrama P. Vitamin C determination by ultraviolet spectroscopy and multiproduct calibration. *J. Braz. Chem. Soc.* 2016; 27(10): 1912-7.
10. Garrity G., Staley J.T., Boone D.R., Brenner D.J., Krieg N.R., Vos P.D., et al. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology. Volume Two: the Proteobacteria.* Berlin: Springer Science & Business Media; 2006.
11. Rose W.A., McGowin C.L., Spagnuolo R.A., Eaves-Pyles T.D., Popov V.L., Pyles R.B. Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multilayer cultures. *PLoS One.* 2012; 7(3): e32728. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0032728>
12. Liu C., Russell R.M., Wang X.D. Alpha-tocopherol and ascorbic acid decrease the production of beta-apo-carotenals and increase the formation of retinoids from beta-carotene in the lung tissues of cigarette smoke-exposed ferrets *in vitro*.

- J. Nutr.* 2004; 134(2): 426-30.
DOI: <http://doi.org/10.1093/jn/134.2.426>
13. Welch C., Baker K. The effectiveness of intravaginal vitamin C versus placebo for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev. Implement. Rep.* 2015; 13(6): 96-113.
DOI: <http://doi.org/10.11124/jbisrir-2015-2138>
 14. Бухарин О.В., Сгибнев А.В., Черкасов С.В. Роль про- и антиоксидантов микроорганизмов в регуляции механизмов гомеостаза симбиоза (на модели вагинального биотопа). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2014; (3): 9-15.
 15. Carr A., Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017; 9(11): 1211-36.
DOI: <http://doi.org/10.3390/nu9111211>
 16. Clagett-Dame M., Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients.* 2011; 3(4): 385-428.
DOI: <http://doi.org/10.3390/nu3040385>

REFERENCES

1. Vanechoutte M. The human vaginal microbial community. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9-10): 811-25.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.08.001>
2. Kremleva E.A., Sgibnev A.V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 162(1): 75-8.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s10517-016-3549-1>
3. Wessels J.M., Felker A.M., Dupont H.A., Kaushic C. The relationship between sex hormones, the vaginal microbiome and immunity in HIV-1 susceptibility in women. *Dis. Model. Mech.* 2018; 11(9).
DOI: <http://doi.org/10.1242/dmm.035147>
4. Mora J.R., Iwata M., von Andrian U.H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(9): 685-98.
DOI: <http://doi.org/10.1038/nri2378>
5. Yao C., Chou J., Wang T., Zhao H., Zhang B. Pantothenic acid, vitamin C, and biotin play important roles in the growth of *Lactobacillus helveticus*. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1194.
DOI: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01194>
6. Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Vaginal protection by H₂O₂-producing lactobacilli. *Jundishapur J. Microbiol.* 2015; 8(10): e22913.
DOI: <http://doi.org/10.5812/jjm.22913>
7. Craft N.E. Innovative approaches to vitamin A assessment. *J. Nutr.* 2001; 131(5): 1626S-30S.
DOI: <http://doi.org/10.1093/jn/131.5.1626S>
8. Demirkaya-Miloglu F., Kadioglu Y., Senol O., Yaman M.E. Spectrofluorimetric determination of α -tocopherol in capsules and human plasma. *Indian J. Pharm. Sci.* 2013; 75(5): 563-8.
9. Santos D.A., Lima K.P., Março P.H., Valderrama P. Vitamin C determination by ultraviolet spectroscopy and multiproduct calibration. *J. Braz. Chem. Soc.* 2016; 27(10): 1912-7.
10. Garrity G., Staley J.T., Boone D.R., Brenner D.J., Krieg N.R., Vos P.D., et al. *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology. Volume Two: the Proteobacteria.* Berlin: Springer Science & Business Media; 2006.
11. Rose W.A., McGowin C.L., Spagnuolo R.A., Eaves-Pyles T.D., Popov V.L., Pyles R.B. Commensal bacteria modulate innate immune responses of vaginal epithelial cell multilayer cultures. *PLoS One.* 2012; 7(3): e32728.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0032728>
12. Liu C., Russell R.M., Wang X.D. Alpha-tocopherol and ascorbic acid decrease the production of beta-apo-carotenals and increase the formation of retinoids from beta-carotene in the lung tissues of cigarette smoke-exposed ferrets in vitro. *J. Nutr.* 2004; 134(2): 426-30.
DOI: <http://doi.org/10.1093/jn/134.2.426>
13. Welch C., Baker K. The effectiveness of intravaginal vitamin C versus placebo for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev. Implement. Rep.* 2015; 13(6): 96-113.
DOI: <http://doi.org/10.11124/jbisrir-2015-2138>
14. Bukharin O.V., Sgibnev A.V., Cherkasov S.V. The role of pro- and antioxidants of microorganisms in regulation of symbiosis homeostasis mechanisms (on the model of human vaginal biotope). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2014; (3): 9-15. (in Russian)
15. Carr A., Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017; 9(11): 1211-36. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu9111211>
16. Clagett-Dame M., Knutson D. Vitamin A in reproduction and development. *Nutrients.* 2011; 3(4): 385-428.
DOI: <http://doi.org/10.3390/nu3040385>

Информация об авторах:

Строкова Ольга Александровна — ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», 460000, Оренбург, Россия.
ORCID ID: 0000-0003-2088-1426. E-mail: oastrokova@yandex.ru

Кремлёва Елена Александровна — д.м.н., в.н.с. лаб. по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» УрО РАН, 460000, Оренбург, Россия; проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», 460000, Оренбург, Россия.
ORCID ID: 0000-0003-1916-784X. E-mail: kremlena1@mail.ru

Константинова Ольга Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», 460000, Оренбург, Россия.
ORCID ID: 0000-0003-0369-0281. E-mail: const55@mail.ru

Сгибнев Андрей Викторович — д.б.н., зав. лаб. по изучению механизмов формирования микробиоценозов человека ФГБУН «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза» УрО РАН, 460000, Оренбург, Россия; проф. каф. химии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет», 460000, Оренбург, Россия.
ORCID ID: 0000-0003-1866-1678. E-mail: sgibnew72@gmail.com

Участие авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Information about the authors:

Olga A. Strokova — Assistant, Department of obstetrics and gynecology, Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Russia.
ORCID ID: 0000-0003-2088-1426. E-mail: oastrokova@yandex.ru

Elena A. Kremleva — D. Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory for the study of the mechanisms of formation microbiocenoses of humans, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS, 460000, Orenburg, Russia; Prof., Department of obstetrics and gynecology, Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Russia.
ORCID ID: 0000-0003-1916-784X. E-mail: kremlena1@mail.ru

Olga D. Konstantinova — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of obstetrics and gynecology, Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Russia.
ORCID ID: 0000-0003-0369-0281. E-mail: const55@mail.ru

Andrey V. Sgibnev — D. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head, Laboratory for the study of the mechanisms of formation microbiocenoses of humans, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS, 460000, Orenburg, Russia; Prof., Department of chemistry, Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Russia.
ORCID ID: 0000-0003-1866-1678. E-mail: sgibnew72@gmail.com

Contribution: the authors contributed equally to this article.